

福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



Title	腹腔鏡補助下膵切除により完全切除できた若年性多発膵インスリノーマの1例
Author(s)	岡田, 良; 石亀, 輝英; 小船戸, 康英; 佐藤, 直哉; 渡邊, 淳一郎; 武藤, 亮; 鈴志野, 聖子; 月田, 茂之; 西間木, 淳; 東, 孝泰; 小鹿山, 陽介; 土佐, 太郎; 木村, 隆; 見城, 明; 丸橋, 繁
Citation	福島医学雑誌. 72(1): 23-29
Issue Date	2022
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1685
Rights	© 2022 福島医学会
DOI	10.5387/fmedj.72.1_23
Text Version	publisher

This document is downloaded at: 2024-06-30T19:33:18Z

〔症例報告〕

腹腔鏡補助下膵切除により完全切除できた 若年性多発膵インスリノーマの1例

岡田 良, 石亀 輝英, 小船戸康英, 佐藤 直哉, 渡邊淳一郎
武藤 亮, 鈴志野聖子, 月田 茂之, 西間木 淳, 東 孝泰
小鹿山陽介, 土佐 太朗, 木村 隆, 見城 明, 丸橋 繁

福島県立医科大学医学部 肝胆膵・移植外科学講座
(受付 2021年7月21日 受理 2021年12月8日)

A case of laparo-assisted distal pancreatectomy and enucleation for juvenile multiple pancreatic insulinomas

Ryo Okada, Teruhide Ishigame, Yasuhide Kofunato, Naoya Sato, Junichiro Watanabe,
Makoto Muto, Seiko Suzushino, Shigeyuki Tsukida, Astushi Nishimagi, Takayuki Azuma,
Yosuke Ogayama, Taro Tosa, Takashi Kimura, Akira Kenjo and Shigeru Marubashi

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Fukushima medical university

要旨: 症例は26歳の女性, てんかん重積発作の診断で救急搬送されたが, 低血糖発作と判明し, 膵インスリノーマが疑われた。精査を施行され, 膵体部に2個, 膵尾部に1個のインスリノーマを認めた。一方, 膵頭部には腫瘍は同定されないものの, SASIテストではインスリン過剰分泌が確認された。腹腔鏡下膵体尾部切除術を施行し, 術中検索によって同定された膵頭部小結節に対して核出術を併施した。4病変全ての摘出後に血中インスリン値の低下と血糖値の上昇が確認された。病理組織学的検査にてインスリノーマと診断された。無再発で術後8年以上経過している。微小病変や多発病変を有するインスリノーマ症例では術前に責任病変を同定することが困難な場合がある。SASIテストによる機能的検査による術前診断や術中インスリン・血糖値モニタリングを併用して, 腫瘍の完全切除を行うことが重要と考えられた。

索引用語: インスリノーマ, SASIテスト, 術中インスリン・血糖値モニタリング

Abstract: A 26-year-old woman was transported to the emergency ward of our hospital because of status epilepticus. Disturbance of consciousness turned out to be a symptom of hypoglycemia, and various modalities, including abdominal CT, detected two nodular lesions in the pancreatic body and one cystic lesion in the pancreatic tail. SASI test showed that the pancreatic head also had excessive insulin secretion, although no tumorous lesions were identified. She underwent laparo-assisted distal pancreatectomy with a preoperative diagnosis of multiple pancreatic insulinomas. A nodule of 5 mm was confirmed in the pancreatic head by intraoperative ultrasound, and the nodule was resected by enucleation. Intraoperative blood insulin and glucose monitoring showed a drop in blood insulin level and elevated blood glucose level after the total removal of four tumors. The histopathological diagnosis of all resected tumors was insulinoma. Pancreatic insulinoma presents symptoms of hypoglycemia even if the tumor is relatively small. On the other hand, preoperative diagnosis for small lesions or multiple lesions of insulinoma is often difficult. Preoperative SASI test and intraoperative monitoring for blood insulin and glucose will be quite beneficial for the complete removal of insulinomas, especially in cases with difficulty in determining tumor localization.

Key words : insulinoma, SASI test, intraoperative blood insulin and glucose monitoring

はじめに

膵インスリノーマは機能性膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine neoplasm ; 以下 PanNEN) の一つであり、腫瘍からのインスリン過剰分泌により低血糖を来とし、多彩な症状を呈する¹⁾。90%が単発であるが、小病変や多発病変を有する症例も存在する¹⁾。

今回われわれは、微小病変を含む膵多発病変を有し、術前局在診断が困難であったが、術前の選択的動脈内刺激薬注入法 (selective arterial secretagogue injection test ; SASI test)、経皮経肝的門脈採血法 (percutaneous transhepatic portal venous sampling ; PTPVS) による機能的検査、術中インスリン・血糖値モニタリングを併用することによって、腹腔鏡補助下膵切除にて完全切除できた多発内分泌腫瘍症 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1 ; MEN1) を背景に有する若年女性の多発膵インスリノーマ症例を経験したので報告する。

症 例

患者：26 歳，女性

主訴：意識障害

家族歴：父方祖父に慢性関節リウマチ，母方祖母に肝細胞癌を認めた。脳神経学的疾患や内分泌腫瘍の家族歴はなかった。

既往歴：数年前に意識障害を主訴に近医精神科を受診し，側頭葉てんかんと診断された。以降，抗

てんかん薬による内服治療を受けていたが，良好な服薬アドヒアランスにも関わらず，時々意識障害が出現していた。

現病歴：2012 年 9 月起床時から遷延する意識障害にて通院中の近医精神科に救急搬送され，てんかん重積発作の診断にて当院脳神経外科に転院搬送された。来院時，意識障害は遷延しており，血液検査にて血糖値 33 mg/dl と異常低値であった。50% ブドウ糖液 40 ml の静脈内投与によって血糖値の上昇が得られると，速やかに意識清明となった。その後の頭部画像検査や脳波検査でも異常を認めず，意識障害は低血糖発作によるものと判断され，当院内分泌内科に転科となった。腹部造影 CT にて膵尾部に嚢胞性病変を認め，膵尾部インスリノーマの診断となり，精査加療目的に当科転科となった。

初診時身体所見：身長 158 cm，体重 53 kg，BMI 21.2 kg/m²。腹部は平坦・軟で，腫瘍や肝脾は触知しなかった。

血液検査所見：当院救急搬送直後の血液検査 (表 1) では，白血球 13,400/μl，CRP 4.23 mg/dl と炎症反応の上昇を認めたが，他には前述の低血糖以外に特記すべき異常はなかった。50% ブドウ糖液 40 ml を投与されて意識清明となった時点 (空腹時) の血液再検査で，血糖値 100 mg/dl，インスリン値 19.9 μU/ml (基準範囲：5.0~10.0 μU/ml)，他の膵内分泌ホルモン値に異常はなかった。補正 Ca 9.4 mg/dl，intact-PTH 16 pg/ml であり，ともに基準範囲内であった。

表 1. 緊急搬送時の血液検査結果
炎症反応の上昇，血糖低値を認めた。

WBC	13,400/μl	TP	7.6 g/dl	CK	16 U/L
RBC	4.32×10 ⁶ /μl	Alb	4.9 g/dl	AMY	55 U/L
Hb	14.7 g/dl	AST	17 U/L	CRP	4.23 mg/dl
Hct	42%	ALT	14 U/L	Glu	33 mg/dl
Plt	26.9×10 ³ /μl	LDH	139 U/L		
		γGTP	49 U/L	pH	7.399
PT	96.7%	T-Bil	0.7 mg/dl	pCO ₂	40.9 mmHg
PT-INR	1.00	BUN	12 mg/dl	pO ₂	83.1 mmHg
APTT	28.6 sec.	Cre	0.42 mg/dl	HCO ₃ ⁻	24.7 mmol/l
		Na	140 mmol/l	BE	0.4 mmol/l
		K	3.9 mmol/l	SaO ₂	96.1%
		Cl	103 mmol/l		
		Ca	9.9 mg/dl		

腹部造影 CT 所見：膵尾部末端に最大径 22 mm の一部に結節を伴う多房性嚢胞性病変を認めた。同結節部分は造影早期から濃染を示した。他の腫瘍性病変は指摘されなかった。

腹部血管造影検査所見：膵体部および膵尾部に合計 3 個の tumor stain を認めた。血管造影下 CT では、膵体部に 2 個の結節性病変、膵尾部に 1 個の嚢胞性病変を認めた (図 1)。

SASI test 所見：胃十二指腸動脈，脾動脈へのカルシウム負荷刺激により，カルシウム投与前値と比

較して，負荷後に 100% 以上のインスリン値の上昇が確認された。以上より，胃十二指腸動脈が血流支配する膵頭部，脾動脈が血流支配する膵体尾部にインスリン過剰分泌を来す病変の存在が示唆された (図 2)。

以上より，2 個の膵体部結節性病変，1 個の膵尾部嚢胞性病変は全てインスリノーマと判断した。SASI test によって膵頭部にもインスリン過剰分泌病変の存在が示唆されたため，膵頭部病変の同定するために以下の検査を追加した。

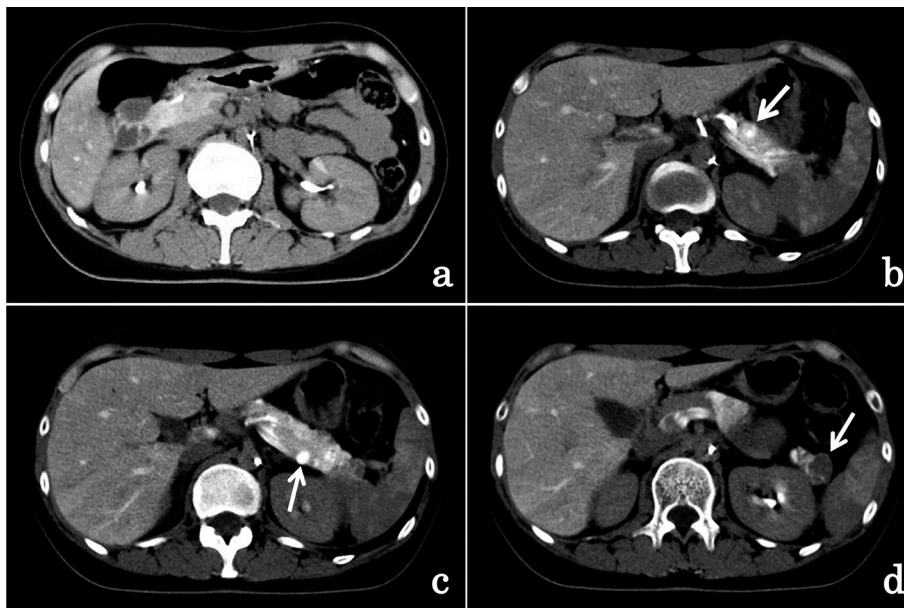


図 1. 血管造影下 CT 検査
膵体部 (b, c) に 2 個の結節性病変，膵尾部 (d) に 1 個の嚢胞性病変を認めた (白矢印)。膵頭部 (a) に病変は指摘されなかった。

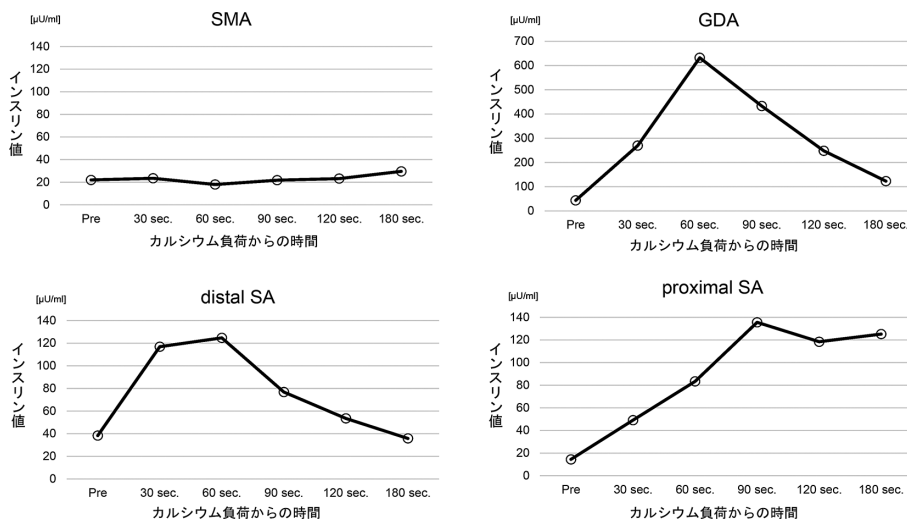


図 2. SASI test 結果
胃十二指腸動脈と脾動脈へのグルコン酸カルシウム負荷にて有意なインスリン過剰分泌反応を認めた。腫瘍性病変が指摘されていない膵頭部にインスリノーマの存在が疑われた。
Abbreviation : SMA ; superior mesenteric artery, GDA ; gastroduodenal artery, SA ; splenic artery.

超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography ; EUS) 所見：膵体部に 2 個，膵尾部に 1 個の既知の病変が確認された。超音波検査用造影剤ペルフルブタン使用下の観察で 3 病変全てが明瞭に造影され，インスリノーマに矛盾しない所見であった。膵尾部末端の病変は腫瘍内出血が疑われた。膵頭部には病変を指摘することはできなかった。

腹部造影 MRI 所見：T2 強調画像で膵頭部はごくわずかに high intensity を呈したが，他の撮影条件では異常なく，膵頭部病変は同定できなかった。他の検査同様に，膵体尾部の既知の病変は確認できた。

SASI test 2 回目：初回検査が偽陽性であった可能性を考慮して再検したが，初回と同様に，膵頭部のインスリン過剰分泌が示唆された。

PTPVS：経皮経肝的に門脈内にカテーテルを挿入し，脾静脈，上腸間膜静脈，門脈本幹の合計 23 ヶ所で門脈血を採取してインスリン値を測定した。膵体部と尾部に加えて，膵頭部でインスリン値が異常高値を呈する箇所があり，腫瘍性病変が指摘された膵体部，尾部に加えて，膵頭部にも過剰分泌部位があることを示した。

FDG-PET/CT：既知の病変も含めて，膵内に FDG の異常集積は認めなかった。

遺伝子検査：MEN1 の可能性を考慮して遺伝子検査を施行したが，MEN1 遺伝子異常は検出されなかった。

追加検査を含めて，膵体尾部の 3 病変は同定されたが，膵頭部病変は確診に至らなかった。膵頭部病

変は術中検索を行う予定として Informed consent を得て，手術の方針となった。

手術所見：2012 年 12 月腹腔鏡下膵体尾部切除術を施行した。腹腔鏡による観察と術中超音波検査 (inoperative ultrasonography ; IOUS) で膵体部 2 病変と膵尾部末端 1 病変は容易に同定できたが，この段階では膵頭部病変は確認できなかった。脾動・静脈を先行処理した後，3 病変を含む位置で自動縫合器を用いて膵切離をした。脾臓は合併切除した。標本はバッグに回収して上腹部正中小切開創 (創長 8 cm) から摘出した。小切開創から膵頭部病変の再度検索を行うと，上腸間膜静脈より約 2 cm 右側の膵頭部に小結節を触知し，IOUS でも直径 5 mm の low echoic mass が描出された (図 3)。IOUS にて腫瘍と主膵管との距離を確認して，核出術を施行した。



図 3. 術中超音波検査結果
膵頭部被膜下に最大径 5 mm の楕円形腫瘍を認めた (白矢印)。

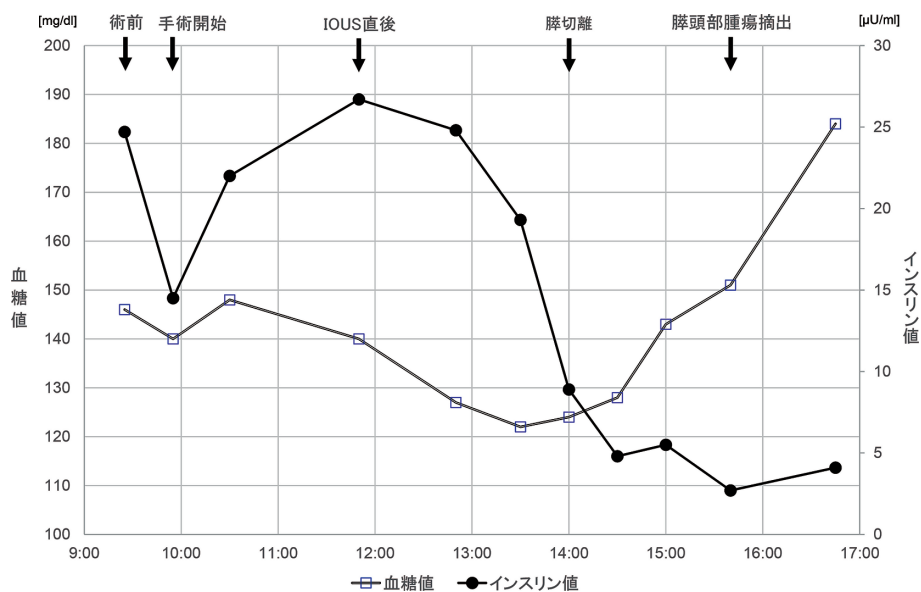


図 4. 術中インスリン・血糖値モニタリング結果
膵切離および膵頭部腫瘍摘出の後に，十分な血中インスリン値の低下と血糖値の上昇が確認された。

術中ブドウ糖投与量を一定（ブドウ糖投与速度 8.6 g/H）として、血中インスリン値と血糖値を経時的に測定していたが、膵頭部病変の摘出終了後に血中インスリン値の低下と血糖値の上昇が確認された（図 4）。

病理組織学的検査所見（図 5-8）：膵内の全 4 病変の大きさは、頭部腫瘍 5×3 mm，体部腫瘍 12×9 mm，9×7 mm，尾部腫瘍 24×20 mm であった。免疫染色では、全ての病変が Chromogranin A (+)，Synaptophysin (+)，insulin (+)，gastrin (-)，glucagon (-) であった。Ki67 index は、頭部腫瘍 1.5%，体部腫瘍 1.8%，1.5%，尾部腫瘍 1.6% であり、

insulinoma, NET G1 と診断された。

術後経過は良好で、合併症発症はなく、肺炎球菌ワクチン接種を施行し、術後第 9 病日に退院となった。術後インスリノーマの再発はなく、てんかん発作と診断されていた症状も内服治療を中止しても再燃せず、社会復帰された。インスリノーマ術後フォロー中に胸腺腫瘍を指摘され、2014 年 2 月胸腺腫瘍摘出術を施行、病理検査にて胸腺 NET, G2 と診断された。再度 MEN1 遺伝子異常の存在が疑われ、遺伝子検査が再度施行された。exon 8 codon 380_381 の塩基 CAGC の欠失、同欠失によるフレームシフト変異が確認され、MEN1 と遺伝子診断された。

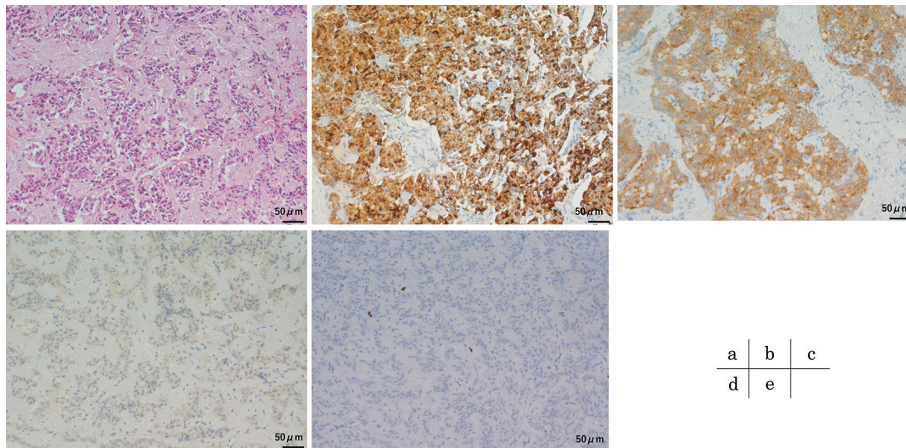


図 5. 摘出された膵頭部腫瘍の病理組織学的検査結果
(a) HE (b) Chromogranin A (c) Synaptophysin (d) insulin (e) Ki-67

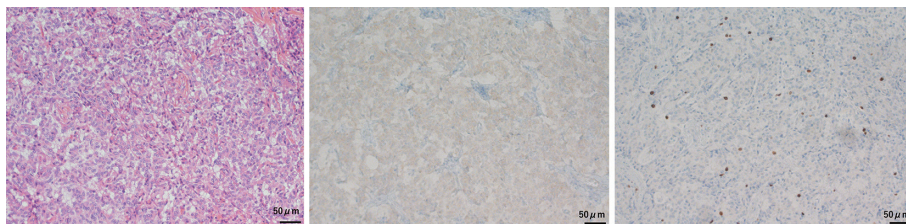


図 6. 摘出された膵体部腫瘍（頭部寄り）の病理組織学的検査結果
(a) HE (b) insulin (c) Ki-67



図 7. 摘出された膵体部腫瘍（尾部寄り）の病理組織学的検査結果
(a) HE (b) insulin (c) Ki-67

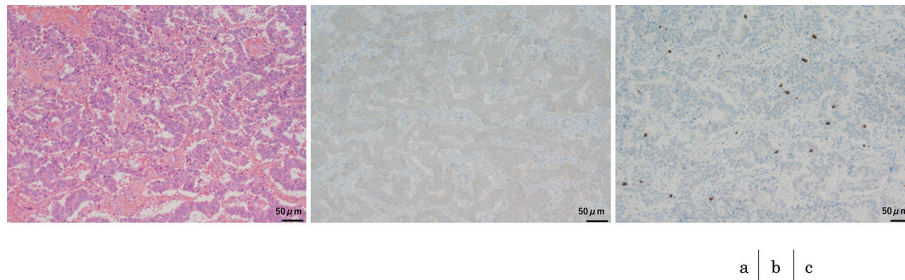


図8. 摘出された膵尾部腫瘍の病理組織学的検査結果
(a) HE (b) insulin (c) Ki-67

現在もフォロー継続されているが、2021年5月の時点で空腹時血糖値 92 mg/dl、空腹時インスリン値 4.7 μ U/ml と基準範囲内であり、インスリノーマは無再発、糖尿病の発症はなく、他の内分泌腺異常は確認されていない。

考 察

インスリノーマは機能性 PanNEN のうち最も頻度が高く、罹患率は 20.9~38.2% とされている¹⁾。本邦における PanNEN の診断時の平均腫瘍径は 3.03 cm と報告されているが、インスリノーマでは 2 cm 未満の症例が約 80% を占め、腫瘍径が小さい傾向が見られた²⁾。その理由として小病変でも症候性的のために早期に診断可能であったことが推察される。本症例では 4 病変のうち 3 病変が 2 cm 以下の大きさであった。

インスリノーマでは、一般に中枢神経症状に先行して、自律神経症状が出現するが、最初に中枢神経症状が顕性化する症例があるため注意が必要とされる¹⁾。本症例では自律神経症状は明らかではなく、自覚症状が繰り返す意識障害のみであったため、インスリノーマの確定まで時間を要した。また、抗てんかん薬の良好なアドヒアランス下でも症状コントロールが不能であったこと、かかりつけ医がてんかん重積発作と判断した際も結果的に低血糖発作であったこと、インスリノーマ術後には無治療で症状再燃がないことから、側頭葉てんかんの診断は否定的である。

インスリノーマの局在診断には各種画像検査が用いられる。一般的な画像診断としては、腹部超音波検査、CT、MRI、EUS があり、それぞれの検出感度は、9~64%³⁾、30~85%⁴⁾、85~95%⁴⁾、86.6~92.3%⁵⁾ といわれている。CT、MRI、超音波検査において造影検査を選択することによって診断率は向上し、早期濃染する腫瘍性病変として描出されるこ

とが典型的な画像といえる⁵⁾。いずれの画像診断でも単独では限界があるが、CT と超音波内視鏡検査を組み合わせることによって検出感度をほぼ 100% とできるという報告もみられる⁶⁾。

PTPVS は 1975 年に報告された方法⁷⁾ であり、インスリン濃度勾配から局在を推定するもので、診断率が約 90% と報告される有用な検査方法である⁸⁾。さらに、1987 年に今村らが開発した SASI test⁹⁾ とソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy; 以下 SRS) が国際的に標準的診断法として普及している。本邦でも 2016 年 1 月より SRS による精査が可能となった。

本症例に対しても多くの画像検査を行ったが、膵頭部の微小腫瘍は同定できなかった。本症例を経験した時点では SRS は本邦未承認であったが、一般的に SRS のインスリノーマ検出力は低く¹⁰⁾、本症例の膵頭部病変が微小であったことも考慮すると、SRS でも同定できなかった可能性が高い。画像による形態的診断が困難な微小病変の同定において、機能的診断法である SASI test や PTPVS は有効であった。

術式に関しては、若年女性であり整容性も考慮して、腹腔鏡下膵体尾部切除術を選択した。広範囲膵切除となった場合の膵性糖尿病の発症が危惧されたため、可能な限り残膵量を確保することを検討した。膵体部病変 2 個は近接し、主膵管にも近接していたため核出術は断念したが、腹腔鏡による観察と IOUS にて膵切離ラインを決定し、残膵確保に努めた。術後糖尿病の発症を回避できており、後日 MEN1 が確定診断されたことも考慮すると、できるだけ残膵確保に努めたことは患者にとって有用であったと思われる。

腹腔鏡下では膵頭部腫瘍を同定できなかった理由として、腹腔鏡用超音波プローブを病変に対して適切に接触できなかったことが考えられた。術前診断

不能な微小インスリノーマに対して、術中触診とIOUSにより100%同定することが可能であるとの報告もあり¹¹⁾、本症例でも触診とIOUSは有用であった。

当科では、2003年以降、インスリノーマ手術において機能的にも完全切除されたことを評価することを目的として術中インスリン・血糖値モニタリングを行っている。麻酔科との事前ミーティングを行い、手術当日の術前から輸液によるブドウ糖負荷を一定とし、インスリン値と血糖値を測定することで、腫瘍の完全切除によってインスリン過剰分泌が是正されることを確認することができる。この手技の有効性の報告がある¹²⁾が、本症例でも術中モニタリングは有用であった。

本症例は、インスリノーマ術前の遺伝子検査ではMEN1と診断できなかったが、その後の治療経過により再度MEN1を疑うことで診断に至った。若年発症の多発インスリノーマにおいてはMEN1などの遺伝性疾患を十分考慮してフォローアップを継続し、状況によっては遺伝子検査の再検も重要と思われる。また、MEN1患者は膵切除術後の糖尿病罹患リスクがより高いと言われており¹³⁾、耐糖能障害についても定期的なモニターが必要と思われる。

文 献

- 岡田 良, 石亀輝英, 丸橋 繁. 膵神経内分泌腫瘍の病態生理と臨床像 インスリノーマ. 日本臨牀, **78** 増刊4: 705-708, 2020.
- Ito T, Tanaka M, Sasano H, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol*, **42**(6): 497-500, 2007.
- Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg*, **93**(3): 264-275, 2006.
- Noone TC, Hosey J, Firat Z, et al. Imaging and localization of islet-cell tumors of the pancreas on CT and MRI. *Best Panct Res Clon Endocrinol Netab*, **19**: 195-211, 2005.
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, **19**(6): 829-837, 2013.
- Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol*, **181**(4): 987-992, 2003.
- Ingemansson S, Lunderquist A, Lundquist I, et al. Portal and pancreatic vein catheterization with radioimmunologic determination of insulin. *Surg Gynecol Obstet*, **141**(5): 705-711, 1975.
- 上野恵子, 磯部義憲, 今里雅之, 他. 画像診断法によるインスリノーマの局在診断についての検討. 日本消化器病学会雑誌, **86**(10): 2434-2443, 1989.
- Imamura M, Takahashi K, Adachi H, et al. Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*, **205**(3): 230-239, 1987.
- De Herder WW. GEP-NETS update: Functional localization and scintigraphy in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). *Eur J Endocrinol*, **170**: R173-R183, 2014.
- Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol*, **14**(5): 657-665, 2008.
- Nakamura Y, Matsushita A, Katsuno A, et al. Clinical outcomes of 15 consecutive patients who underwent laparoscopic insulinoma resection: The usefulness of monitoring intraoperative blood insulin during laparoscopic pancreatectomy. *Asian J Endosc Surg*, **8**: 303-309, 2015.
- 櫻井晃洋. 膵神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患. 胆と膵, **38**(12): 1357-1362, 2017.